

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-319252

(13) 公開日 平成8年(1996)12月3日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F 1	技術表示箇所
C 0 7 C 57/30		9450-4H	C 0 7 C 57/30	
C 0 7 B 57/00	3 4 6	7419-4H	C 0 7 B 57/00	3 4 6
C 0 7 C 51/487		9450-4I1	C 0 7 C 51/487	
// C 0 7 M 7:00				

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平7-149669

(22) 出願日 平成7年(1995)5月24日

(71) 出願人 000001085

株式会社クラレ

岡山県倉敷市酒津1621番地

(72) 発明者 野平 博之

埼玉県浦和市大久保須家51-5

(72) 発明者 熊谷 典昭

茨城県鹿嶋郡神栖町東和出36番地 株式会
社クラレ内

(72) 発明者 大西 孝志

茨城県鹿嶋郡神栖町東和出36番地 株式会
社クラレ内

(54) 【発明の名称】 (±)-2-フェニルプロピオン酸の光学分割方法

(57) 【要約】

【構成】 ()-2-フェニルプロピオン酸と光学分割剤として光学活性な3-メチル-2-フェニルプロピルアミンとを反応させてジアステレオマー塩を形成する。

【効果】 (±)-2-フェニルプロピオン酸から簡便でかつ収率よく光学純度の高い光学活性2-フェニルプロピオン酸を取得することができる。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (±)-2-フェニルプロピオン酸を光学活性なその(-)体と(+)体とに光学分割する方法において、(±)-2-フェニルプロピオン酸と光学分割剤として光学活性な3-メチル-2-フェニルブチルアミンとを反応させてジアステレオマー塩を形成することを特徴とする(±)-2-フェニルプロピオン酸の光学分割方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は光学不活性な(±)-2-フェニルプロピオン酸の光学分割方法に関する。

【0002】

【従来の技術】光学活性2-フェニルプロピオン酸は、抗炎症作用あるいは解熱鎮痛作用を有する光学活性2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸などの医薬品の原料として有用な化合物であり、光学純度よくこれを製造することが望まれている。

【0003】従来、光学不活性な(±)-2-フェニルプロピオン酸を光学分割することにより光学活性2-フェニルプロピオン酸を製造する方法としては、

①(±)-2-フェニルプロピオン酸と光学分割剤としての光学活性なフェニルグリシノールとから生成した2種のジアステレオマー塩を、その溶解度の差を利用して精製する方法(特開昭58-29719号公報参照)、

②(±)-2-フェニルプロピオン酸と(±)-2-フェネチルアミンの混合物から、光学活性フェニルプロピオン酸・光学活性2-フェネチルアミン塩を優先的に晶出させる方法(特開昭61-134344号公報参照)、

③(±)-2-フェニルプロピオン酸を、例えば1-メントールなどの光学活性なアルコールのエステル誘導体に変換してジアステレオマー混合物とした後、該ジアステレオマーを精製し、次いで加水分解することにより光学活性な2-フェニルプロピオン酸を得る方法(特開昭57-181021号公報参照)、などが知られている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記①の方法では、所望の光学純度を得るためには精製工程を重ねる必要があり、光学活性2-フェニルプロピオン酸の収率は低い。また、上記②の方法では、1回の晶析操作で光学純度の高い光学活性2-フェニルプロピオン酸が得られるものの、その収率は低い。さらに、上記③の方法では、エステル化反応、ジアステレオマーの精製および加水分解という操作が必要であり、光学分割に係わる操作が煩雑であるのみならず、得られる光学活性2-フェニルプロピオン酸の光学純度も十分に高いとはいえない。このように、(±)-2-フェニルプロピオン酸から光学分割によって簡便でかつ収率よく光学純度の高

い光学活性2-フェニルプロピオン酸を取得する方法はいまだ確立されていないのが現状である。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記の現状に鑑み、本発明者らは(±)-2-フェニルプロピオン酸の光学分割方法について鋭意検討した結果、光学活性な3-メチル-2-フェニルブチルアミンが(±)-2-フェニルプロピオン酸に対する極めて有効な光学分割剤であることを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は、(±)-2-フェニルプロピオン酸を光学活性なその(-)体と(+)体とに光学分割する方法において、(±)-2-フェニルプロピオン酸と光学分割剤として光学活性な3-メチル-2-フェニルブチルアミンとを反応させてジアステレオマー塩を形成することを特徴とする(±)-2-フェニルプロピオン酸の光学分割方法である。

【0006】本発明にあっては、まず光学不活性な(±)-2-フェニルプロピオン酸と光学分割剤として光学活性な3-メチル-2-フェニルブチルアミンとを反応させて、(+)-2-フェニルプロピオン酸と(-)-2-フェニルプロピオン酸とに対応する2種のジアステレオマー塩を形成する。この反応は、(±)-2-フェニルプロピオン酸と光学分割剤とを溶媒中に加熱溶解させることにより実施される。

【0007】(±)-2-フェニルプロピオン酸と光学分割剤とのモル比は特に限定されないが、目的とする光学活性2-フェニルプロピオン酸を高純度かつ効率よく得るためには、(±)-2-フェニルプロピオン酸1モル当たり、光学分割剤を0.5~2モル使用することが好ましい。

【0008】また、溶媒としては、水、メタノール、エタノール等の低級脂肪酸アルコール、またはそれらの混合物などが使用される。低級脂肪酸アルコールとしてはメタノールが好ましい。なお、低級脂肪酸アルコールと水の混合物を溶媒として使用する場合、その混合比率は、使用する低級脂肪酸アルコールの種類、後述する晶析温度などに応じて適宜調整される。例えば、低級脂肪酸アルコールとしてメタノールを使用し、20℃にて晶析を行う場合には、通常、水/メタノール=20/80~80/20(容量比)の混合物が使用され、中でも水/メタノール=40/60(容量比)の混合物が好適に使用される。

【0009】使用する溶媒の量は、溶媒の種類により異なるが、通常光学分割剤1モル当たり溶媒を100ミリリットル~10リットル使用する。

【0010】次に、生成した2種のジアステレオマー塩を常法により分離する。例えば、ジアステレオマー塩の溶媒に対する溶解度差を利用して分離を行うことができる。この場合、ジアステレオマー塩を形成した反応液から、より難溶性の一方のジアステレオマー塩を優先的に

10

20

30

40

50

晶出させるために、反応を所定の晶析温度に冷却して過飽和状態とすることが好ましい。

【0011】晶析温度は、溶媒の種類やその量により異なるが、通常100～10℃の範囲に設定される。ジアステレオマー塩の回収率などの観点から、晶析は30℃以下の温度で行うことが好ましく、20℃以下の温度で行うことがより好ましい。なお、一方のジアステレオマー塩を晶出させる場合に、そのジアステレオマー塩の少量を種結晶として反応液に加えることが好ましい。

【0012】本発明では、光学分割剤として(+) - 3 - メチル - 2 - フェニルブチルアミンを使用すると、(-) - 2 - フェニルプロピオン酸・(+) - 3 - メチル - 2 - フェニルブチルアミン塩が、また光学分割剤として(-) - 3 - メチル - 2 - フェニルブチルアミンを使用すると、(+) - 2 - フェニルプロピオン酸・(-) - 3 - メチル - 2 - フェニルブチルアミン塩がそれぞれ優先的に晶出する。

【0013】析出したジアステレオマー塩は、ヌツェ等による過や遠心分離などの一般的手法により単離することができる。

【0014】得られたジアステレオマー塩の光学純度が不十分である場合には、上記の溶媒を用いて再結晶を行うことによりジアステレオマー塩を精製し、その光学純度を高めることができる。かかる再結晶は、所望とする光学純度が達成されるまで繰り返して実施される。

【0015】最後に、得られたジアステレオマー塩は、常法により光学活性な2 - フェニルプロピオン酸に導くことができる。例えば、得られたジアステレオマー塩にアルカリ水溶液を添加して、2 - フェニルプロピオン酸のアルカリ金属塩とする一方で、アミン化合物である光学分割剤を遊離させ、これをエーテル等で抽出して除去し、水層に塩酸、硫酸等の鉱酸を作用させることにより光学活性な(+) または(-) 2 - フェニルプロピオン酸を遊離させることができる。ここで使用されるアルカリとしては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物が安価であり好ましい。アルカリの濃度は特に限定はないが、通常1～5規定の水溶液として用いられる。

【0016】なお、エーテル等によって回収した光学分*

HPLC条件:

カラム : キラルセルOJ〔ダイセル化学工業(株)社製〕
展開溶媒 : ヘキサン/2 - プロパノール = 9/1 (容量比)
流速 : 0.5 ml/min
検出波長 : 254 nm
保持時間 : (+) 体 約18分、(-) 体 約20分

【0021】実施例1

水40 ml に(二) 2 - フェニルプロピオン酸0.601 g (4.00 mmol) および(一) 3 - メチル - 2 - フェニルブチルアミン0.653 g (4.00 mmol) を加え、90℃で溶解した。次いで、得られた

* 割剤は再使用することができる。

【0017】遊離した光学活性2 - フェニルプロピオン酸は、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ブチルエーテルなどの低級脂肪族エーテル類、塩化メチレン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルムなどの低級脂肪族ハロゲン化炭化水素類などの有機溶媒で抽出することができる。ここで得られた有機溶媒抽出液を、所望により無水硫酸ナトリウムまたは無水硫酸マグネシウムなどの乾燥剤を用いて乾燥した後、常圧または減圧下に溶媒を留去することにより、目的とする光学活性2 - フェニルプロピオン酸を単離することができる。

【0018】本発明によって得られた光学活性2 - フェニルプロピオン酸の光学純度は、例えば、該光学活性2 - フェニルプロピオン酸をエチルエステル誘導体とした後、光学活性充填剤カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて分析することにより決定することができる。

【0019】

【実施例】以下実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0020】参考例(2 - フェニルプロピオン酸の光学純度の測定)

乾燥した二口ナス型フラスコに、上部に塩化カルシウム管を備えた冷却管を取り付ける。この中に光学純度を測定する2 - フェニルプロピオン酸50 mg (0.3 mmol) および99%エタノール3 ml を入れ、続いて濃硫酸を1滴添加し、室温で一晩(約15時間)攪拌する。攪拌終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5 ml を加えて過剰の酸を中和し、直ちにエチルエーテル8 ml で3回抽出する。エチルエーテル抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。エチルエーテルを留去した後、残留物をヘキサン/酢酸エチル〔ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 (容量比)〕の混合液を展開溶媒とする薄層クロマトグラフィーで精製する。R_f 値約0.5の成分をかき取り、エチルエーテルにて抽出し、2 - フェニルプロピオン酸のエチルエステル誘導体を得る。得られた2 - フェニルプロピオン酸のエチルエステル誘導体を下記のHPLC条件下で測定し、2 - フェニルプロピオン酸の光学純度を決定する。

(-) 体 約20分

溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をヌツェによりろ過し、針状のジアステレオマー塩を0.534 g (1.70 mmol) 得た。このものは、融点: 178～179℃、旋光度が $[\alpha]_D^{25}$: +7.6° (c 1.1, メタノール) であった。

【0022】続いて、水25ml中に上記で得られたジアステレオマー塩0.468g(1.50mmol)を加え、90℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をヌツェによりろ過し、針状のジアステレオマー塩を0.297g(0.95mmol)得た。用いた(-)-2-フェニルプロピオン酸に対する収率は54.2%であった。この塩は、融点が176~182℃、旋光度が $[\alpha]^{25}_D$: +6.9°(c=1.0、メタノール)であった。

【0023】このジアステレオマー塩に1規定の水酸化ナトリウム水溶液2mlを加えて(-)-2-フェニルプロピオン酸ナトリウム塩とし、水相をエチルエーテル2mlで3回洗浄した。次いで、水相に1規定の塩酸4mlを加えて酸性とした後、エチルエーテル5mlで3回抽出した。エチルエーテル抽出液を1つにし、無水流酸ナトリウムを用いて乾燥した後、ロータリーエバポレーターでエチルエーテルを留去し、(-)-2-フェニルプロピオン酸0.141g(0.94mmol)を得た。

【0024】得られた(-)-2-フェニルプロピオン酸を参考例に記載の方法に従ってエチルエステル誘導体とし、光学純度を測定した結果、99.3%e.e.であった。なお、対応するエチルエステル誘導体の旋光度は $[\alpha]^{25}_D$: -81.2°(c=1.0、メタノール)であった。

【0025】実施例2

水とメタノールの混合溶媒〔水/メタノール=40/60(容量比)〕5mlに(±)-2-フェニルプロピオン酸0.748g(4.98mmol)および(+)-3-メチル-2-フェニルブチルアミン0.814g(4.99mmol)を加え、80℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をヌツェによりろ過し、針状のジアステレオマー塩を0.830g(2.65mmol)得た。この塩の融点は162~177℃、旋光度は $[\alpha]^{25}_D$: +8.7°(c=1.0、メタノール)であった。

【0026】水とメタノールの混合溶媒〔水/メタノール=40/60(容量比)〕4.5mlに上記で得られたジアステレオマー塩0.830gを加え、80℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をヌツェによりろ過し、針状のジアステレオマー塩を0.611g(1.95mmol)得た。用いた(-)-2-フェニルプロピオン酸に対する収率は78.3%であった。この塩の融点は178~182℃、旋光度は $[\alpha]^{25}_D$: +7.2°(c=1.0、メタノール)であった。

【0027】このジアステレオマー塩に1規定の水酸化ナトリウム水溶液4mlを加えて() 2-フェニル

プロピオン酸ナトリウム塩とし、水相をエチルエーテル4mlで3回洗浄した次いで、水相に1規定の塩酸8mlを加えて酸性とした後、エチルエーテル10mlで3回抽出した。エチルエーテル抽出液を1つにし、無水流酸ナトリウムを用いて乾燥した後、ロータリーエバポレーターでエチルエーテルを留去し、(-)-2-フェニルプロピオン酸0.290g(1.93mmol)を得た。

【0028】得られた(-)-2-フェニルプロピオン酸を参考例に記載の方法に従ってエチルエステル誘導体とし、光学純度を測定した結果、93.2%e.e.であった。なお、対応するエチルエステルの旋光度は $[\alpha]^{25}_D$: -76.2°(c=1.0、メタノール)であった。

【0029】実施例3

水とメタノールの混合溶媒〔水/メタノール=40/60(容量比)〕38mlに(±)-2-フェニルプロピオン酸6.95g(46.3mmol)および(-)-3-メチル-2-フェニルブチルアミン7.50g(46.3mmol)を加え、80℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をヌツェによりろ過し、針状のジアステレオマー塩を7.13g(22.78mmol)得た。この塩の融点は176~178℃、旋光度は $[\alpha]^{25}_D$: -7.4°(c=1.1、メタノール)であった。

【0030】次に水とメタノールの混合溶媒〔水/メタノール=40/60(容量比)〕49mlに上記で得られたジアステレオマー塩7.13gを加え、80℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をヌツェによりろ過し、針状のジアステレオマー塩を5.86g(18.72mmol)得た。この塩の融点は180~182℃、旋光度は $[\alpha]^{25}_D$: -6.6°(c=1.0、メタノール)であった。

【0031】続いて水とメタノールの混合溶媒〔水/メタノール=40/60(容量比)〕42mlにこのジアステレオマー塩5.86gを加え、80℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をヌツェによりろ過し、針状のジアステレオマー塩を5.20g(16.61mmol)得た。この塩の融点は181~183℃、旋光度は $[\alpha]^{25}_D$: -6.0°(c=1.0、メタノール)であった。

【0032】更に上記の3回の晶析操作で得られたジアステレオマー塩5.20gに1規定の水酸化ナトリウム水溶液35mlを加えて、(+)-2-フェニルプロピオン酸ナトリウム塩とし、水相をエチルエーテル35mlで3回洗浄した。次いで、水相に1規定の塩酸70mlを加えて酸性とした後、エチルエーテル90mlで3

回抽出した。エチルエーテル抽出液を1つにし、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後、ロータリーエバポレーターでエチルエーテルを留去し、(+)-2-フェニルプロピオン酸2.09g(13.9mmol)を得た。用いた(+)-2-フェニルプロピオン酸に対する収率は60.3%であった。

【0033】得られた(-)-2-フェニルプロピオン酸を参考例に記載の方法によりエチルエステル誘導体とし、光学純度を測定した結果、99.4%*c.c.*以上

であった。なお、対応するエチルエステルの旋光度は $[\alpha]_D^{25}$: +81.3° (*c*=1.2、メタノール)であった。

【0034】

【発明の効果】本発明によれば、光学不活性な(±)-2-フェニルプロピオン酸から簡便でかつ収率よく光学純度の高い光学活性2-フェニルプロピオン酸を取得することができる。

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成14年4月2日(2002.4.2)

【公開番号】特開平8-319252
 【公開日】平成8年12月3日(1996.12.3)
 【年通号数】公開特許公報8-3193
 【出願番号】特願平7-149669
 【国際特許分類第7版】

C07C 57/30

C07B 57/00 346

C07C 51/487

// C07M 7:00

【F1】

C07C 57/30

C07B 57/00 346

C07C 51/487

【手続補正書】

【提出日】平成13年12月20日(2001.12.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正内容】

【0008】また、溶媒としては、水、メタノール、エタノール等の低級脂肪族アルコール、またはそれらの混合物などが使用される。低級脂肪族アルコールとしてはメタノールが好ましい。なお、低級脂肪族アルコールと水の混合物を溶媒として使用する場合、その混合比率は、使用する低級脂肪族アルコールの種類、後述する晶析温度などに応じて適宜調整される。例えば、低級脂肪族アルコールとしてメタノールを使用し、20℃にて晶析を行う場合には、通常、水/メタノール=20/80~80/20(容量比)の混合物が使用され、中でも水/メタノール=40/60(容量比)の混合物が好適に使用される。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正内容】

【0021】実施例1

水40mlに(±)-2-フェニルプロピオン酸0.601g(4.00mmol)および(+)-3-メチル-2-フェニルブチルアミン0.653g(4.00mmol)を加え、90℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をスツェによりろ過し、針状のジステレオマー

塩0.534g(1.70mmol)を得た。このものは、融点:178~179℃、旋光度が $[\alpha]^{25}_D$:+7.6°(c=1.1、メタノール)であった。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正内容】

【0022】続いて、水25ml中に上記で得られたジステレオマー塩0.468g(1.50mmol)を加え、90℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をスツェによりろ過し、針状のジステレオマー塩0.297g(0.95mmol)を得た。用いた(-)-2-フェニルプロピオン酸に対する収率は54.2%であった。この塩は、融点が176~182℃、旋光度が $[\alpha]^{25}_D$:+6.9°(c=1.0、メタノール)であった。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正内容】

【0025】実施例2

水とメタノールの混合溶媒[水/メタノール=40/60(容量比)]5mlに(±)-2-フェニルプロピオン酸0.748g(4.98mmol)および(+)-3-メチル-2-フェニルブチルアミン0.814g(4.99mmol)を加え、80℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をスツェによりろ過し、針状のジア

ステレオマー塩0.830g (2.65mmol)を得た。この塩の融点は162~177℃、旋光度は $[\alpha]^{24}_D$: +8.7° (c=1.0, メタノール)であった。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正内容】

【0026】水とメタノールの混合溶媒〔水/メタノール=40/60 (容量比)〕4.5mlに上記で得られたジアステレオマー塩0.830gを加え、80℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をヌツェによりろ過し、針状のジアステレオマー塩0.611g (1.95mmol)を得た。用いた(-)-2-フェニルプロピオン酸に対する収率は78.3%であった。この塩の融点は178~182℃、旋光度は $[\alpha]^{24}_D$: +7.2° (c=1.0, メタノール)であった。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正内容】

【0029】実施例3

水とメタノールの混合溶媒〔水/メタノール=40/60 (容量比)〕38mlに(±)-2-フェニルプロピオン酸6.95g (46.3mmol)および(-)-3-メチル-2-フェニルブチルアミン7.50g (46.3mmol)を加え、80℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をヌツェによりろ過し、針状のジアステ

レオマー塩7.13g (22.78mmol)を得た。この塩の融点は176~178℃、旋光度は $[\alpha]^{25}_D$: -7.4° (c=1.1, メタノール)であった。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正内容】

【0030】次に水とメタノールの混合溶媒〔水/メタノール=40/60 (容量比)〕49mlに上記で得られたジアステレオマー塩7.13gを加え、80℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をヌツェによりろ過し、針状のジアステレオマー塩5.86g (18.72mmol)を得た。この塩の融点は180~182℃、旋光度は $[\alpha]^{25}_D$: -6.6° (c=1.0, メタノール)であった。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正内容】

【0031】続いて水とメタノールの混合溶媒〔水/メタノール=40/60 (容量比)〕42mlにこのジアステレオマー塩5.86gを加え、80℃で溶解した。次いで、得られた溶液を徐々に冷却し、20℃で結晶化させた。析出した結晶をヌツェによりろ過し、針状のジアステレオマー塩5.20g (16.61mmol)を得た。この塩の融点は181~183℃、旋光度は $[\alpha]^{25}_D$: -6.0° (c=1.0, メタノール)であった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.